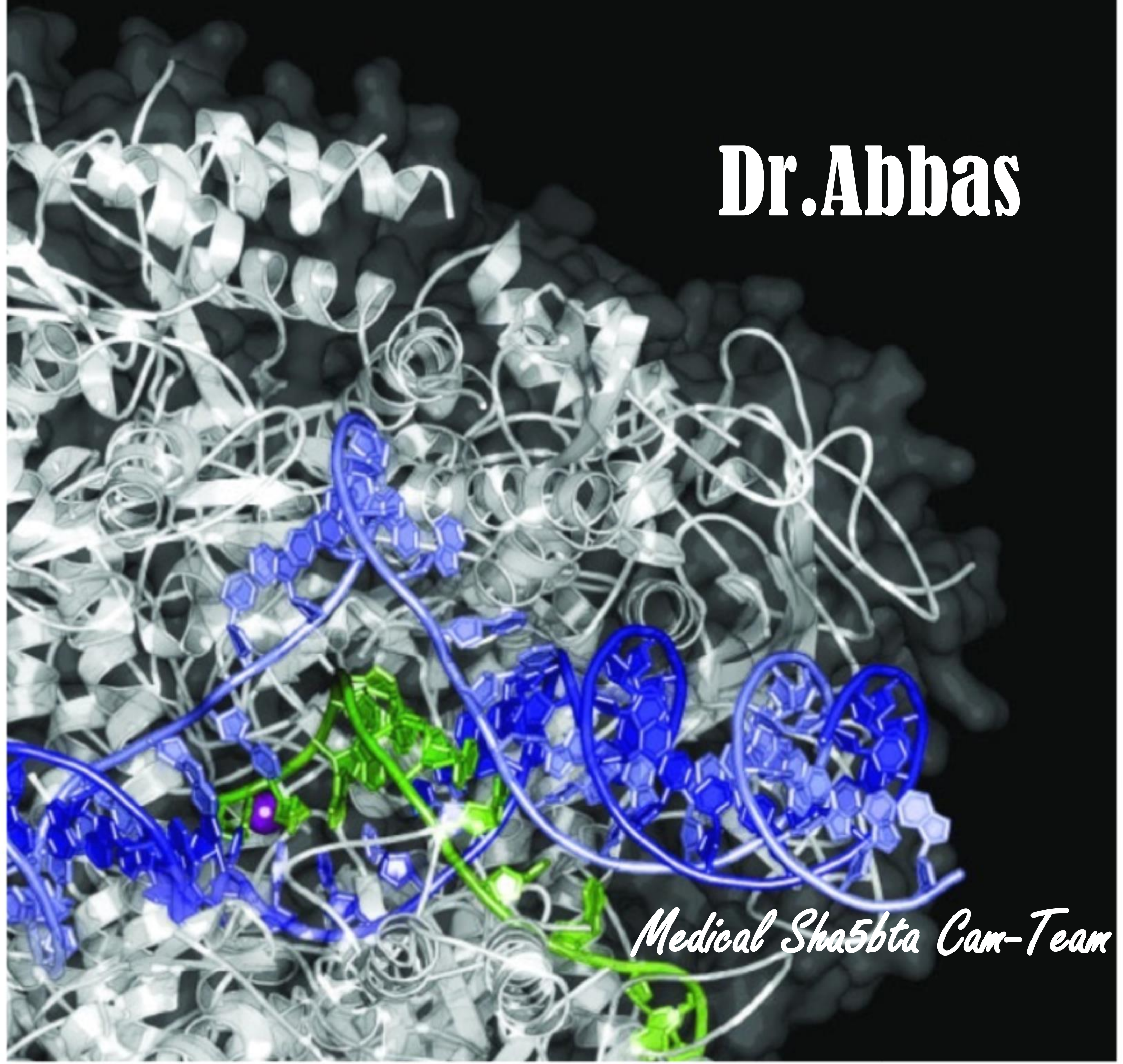
Protein Metabolism

Medical Biochemistry
2nd Year



Dr.Abbas

Medical Sha5bta Cam-Team

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: Protein Metabolism

Record Number: 3

- ركز بقي عشان حصه النهارده اهم حصه في ال chapter و هنبدأها بعنوان ال metabolism of ammonia و اللي هنتكلم فيها عن عنوانين ، ايه هي ال sources of ammonia و ايه هي ال fates بتاعتها ؟؟

- تعالي نبدأ و نقول ان اهم مصدر لل ammonia هو ال Deamination of amino acids و ده منطقي .. يقلك كمان بحصل عليها من ال deamination of purines and pyrimidines و كمان ال catabolism بتاع ال pyrimidine بس ... و كمان قلنا ال action of intestinal bacteria علي ال amino acids اللي سمناه من شويه putrefaction اللي بينتج عنها كميه صغيره من ال ammonia .. ، و هنعرف دلوقتي ان العمليه دي مهمه لمرضي ال liver cirrhosis و ال hepatic coma ،،

- طيب ادخلي بقي علي ال fates ، و أول ما تسمع fates تقولي و الله في anabolic و في catabolic ، anabolic يعني هبني بيها .. زي مثلا ابني بيها non-essential amino acids و ده بيحصل بخطوات ال reversal of transdeamination اللي سميتها reductive amination ..

قالك طيب لما ال ammonia اللي عندي تكون carried علي glutamate و تعملي glutamine اللي ليه وظايف كتيره هناخدها بعدين بس عايزك تعرف انه مهم لتصنيع ال asparagine وال amino sugar و حاجات كتير

أوي ،، و ركز كدا ان ال amino acid الوحيد اللي can bind free ammonia هو ال glutamate لكن أي amino acid تاني عايز اصنعه اخد ال ammonia من ال glutamine .. طيب كلام جميل ..

بس ندخل في الكلام المهم اللي بيجي written بقي :-

ال catabolic pathway : بدايةً كدا لازم تعرف ان ال ammonia دي very toxic خاصةً للbrain علشان كدا لازم يحصلها rapid disposal و اتخلص منها .. طيب اتخلص منها ازاي ؟ قالك طريقه التخلص منها تعتمد علي مكان وجودها ؛ يعني لو في ال liver ليها طريقه أو لو موجوده في ال extra renal tissue زي ال brain .. أو في ال kidney أو في ال muscle ، فكل مكان ليه طريقه خاصه للتخلص من ال ammonia دي..

- طيب تعالي نبدأ بال liver و دا اهم مكان عندي بيحصل فيه deamination للamino acid و بالتالي دا اكتر مكان بتطلع فيه أمونيا عندي عشان كدا هو ال organ الوحيد القادر علي تحويل ال ammonia الي urea من خلال ال urea cycle و بالتالي تطلع علي هيئه urine و اتخلص منها و لكن ال Liver كمان عنده enzyme اسمه glutamine synthetase و ده enzyme بيشبكلي ال ammonia مع ال glutamate و يكونلي glutamine بس ده بنسبه ضئيله جدا لكن النسبه الاكبر بيتم اخراجها علي هيئه urine و ده بالنسبه للliver ..

- طيب لو انا brain بقي و عندي ammonia ازاي يعمل removal لل ammonia مع إن ال brain مش عنده Urea cycle لكن عنده enzyme اللي اسمه glutamine synthetase و بالتالي ال ammonia اللي في ال brain تـbind مع ال glutamate و تعملي glutamine ،، و قالك بعدها ال glutamine ده يروح للدم و بعدها ع ال liver و هناك هيلاقي enzyme اسمه glutaminase اللي يفك ال glutamine لـ glutamate و

ammonia اللي بال urea cycle اقدر اتخلص منها و احولها ل urea تنزل عندي في ال urine .

- طيب لو انا في ال kidney و معنديش urea cycle و كمان معنديش glutamine synthetase .. بس ال kidney عندها urine ، فالامونيا اللي بتطلع عندي في ال Kidney بيحصلها direct excretion فال urine ، و بيقولك 40% من ال urine اللي بيحصله excretion بيكون ناتج من ال ammonia اللي بتطلع من ال deamination of AA اللي عندي في ال kidney ، و 60% منها جاي من ال action of glutaminase .. بمعني ايه ؟؟؟ يعني ال glutamine اللي بيجي لل kidney سواء من ال Liver أو من ال brain تقوم ال kidney مكسراه ل glutamate و ammonia تنزل عندي في ال urine و دي تمثل 60% من الtotal secretion ..

طيب لو في ال muscle أنا معنديش urea cycle ولا عندي glutamine synthetase ولا عندي urine اخرَّج فيه الامونيا directly ،، قالك في ال Muscle الامونيا بتbind لل pyruvate و تكوّنلي alanine اللي يروح ال Liver و يحصله هناك deamination و يرجع pyruvate و ammonia ، و الأمونيا تتحول ل urea فال urea cycle و تخرج عندي في ال urine و ده اللي سميناها زمان glucose –alanine cycle اللي خدناها فال gluconeogenesis و قال انها بتprovide ال glucose للجسم وقت ال starvation و كمان زي ما احنا خدنا دلوقتي انها بتخلص ال muscle من ال ammonia ، .

- يعني لو عايز اجمع الموضوع كله هقول ان عندي 5 طرق مختلفه للتخلص من ال ammonia كالتالي :-

1- Urea cycle → liver only

2- Glutamine synthetase → liver & brain

3- Glutaminase action → liver & kidney

4- Directly excreted in urine → kidney only

5- Glucose-alanine cycle → Muscle only

و بما ان ال urea cycle اهم الطرق للتخلص من الامونيا عندي يالا ناخدها كأهم موضوع في ال chapter ده و نبدأ بال definition و دي بكل بساطه cycle بحول فيها ال ammonia ال toxic ل urea non-toxic تنزل عندي في ال urine ..

طيب تعالي لل site فالك occurs only in liver في الاتنين mitochondria & cytosol حيث انها تتم علي 5 خطوات ، اول 2 reactions بيحصلوا عندي في ال mitochondria و باقي ال3 خطوات الاخيره بتتم في ال cytosol ..

طيب تعالي نجمع تجميعة كدا لل pathways اللي بتحصل في جسمي علي جزئين جزء يتم في ال cytosol و جزء في ال mitochondria و دول 3 في كل المنهج :-

1- Urea cycle in liver only.

2- Gluconeogenesis.

3- Heme syntheses.

و خدنا pathways بتحصل في ال liver بس زي ال Uronic (UAP) acid بيتم في ال cytosol of liver ، و ال ketogenesis بتتم في ال mitochondria of liver only ..

- تعالي بقي ندخل علي ال steps ، قالك و الله دول 5 خطوات catalyzed ب 5 enzymes مختلفه و زي ما قولنا قبل كدا ان أول 2 reactions هيتموا في ال mitochondria لان الانزيم اللي اسمه L-Glutamate dehydrogenase دا كان موجود في ال mitochondria و بالتالي ال production بتاع ال ammonia بيتم علي طول فال mitochondria و أول حاجه هبدا بيها ال NH_3 و ال CO_2 و كمان معاهم 2 ATP ؛ واحد كمصدر لل phosphate و التاني كمصدر لل energy ، و هشبك الامونيا مع ال CO_2 مع ال phosphate و أكون مركب اسمه Carbamoyl phosphate و الانزيم اللي صنعه اسميه Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS 1) ..

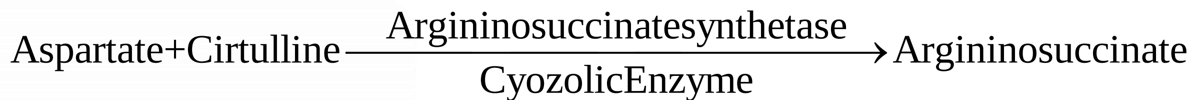
- و ركز ان في الخطوه دي انا استعملت free ammonia و كمان respiratory CO_2 يعني طلعه من ال krebs cycle و عملت carboxylation و كونت carbamoyl phosphate ..

خدت بالك إن ده هو ال carboxylation action الوحيد اللي محطتش Biotin ولا Mg^{+2} ك cofactors و دا سؤال oral مهم جداً ..

و ركز ان ال CPS1 ده هو ال key enzyme و بيحصله activation بال N-acetyl-glutamate ..

- طيب تعالي الخطوه التانيه قالك هجيب ال ornithine و هفاعل معاه carbamoyl phosphate و طلع منه ال phosphate هيتبقي carbamoyl اضيف عليه ال ornithine في الدلتا (delta group) و

بالتالي الانزيم اللي نقل هسميه ornithine transcarbamoylase و هيتكون citrulline و دي اخر خطوه هتتم في ال mitochondria و هينتقل ال citrulline الي ال cytosol علشان يلاقي في انتظاره ال amino acid اللي اسمه aspartate ، اروح اشبك الاتنين مع بعض و ده محتاج ATP و يطلع عندي PPi و AMP و مركب اسمه Argininosuccinate



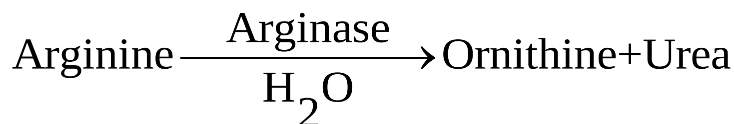
$$\text{Aspartate+Cirtulline} \xrightarrow[\text{CyozolicEnzyme}]{\text{Argininosuccinatesynthetase}} \text{Argininosuccinate}$$

و يدخل ATP و يطلع AMP + PPi

الخطوة اللي بعدها اني هكسر من غير ما اضيف H_2O فهسمي الانزيم Argininosuccinate lyase و يطلع عندي fumarate و كمان arginine اللي هرجع اكسره باضافه H_2O بانزيم اسمه Arginase و يطلع عندي ornithine و يرجع تاني لل **mitochondria** و كمان يتكون عندي Urea



$$\text{Argininosuccinate} \xrightarrow{\text{lyase}} \text{Fumarate+Arginine}$$



$$\text{Arginine} \xrightarrow[H_2O]{\text{Arginase}} \text{Ornithine+Urea}$$

معني كدا ان الامونيا بتطلع عندي في ال mitochondria و ال urea بتطلع ال cytosol ..

طيب تعالي نعرف ال atoms بتاعت ال Urea كل واحده جت من فين

ال C من ال respiratory CO_2

و ال NH_2 دي free ammonia from any deamination on any amino acid .

و ال NH_2 التانيه من ال Aspartate

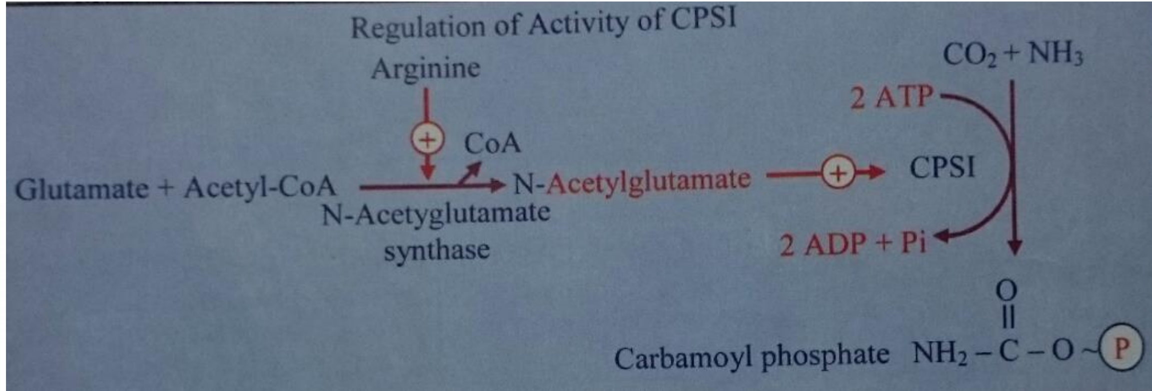
و ال O من ال H_2O ..

← و بالتالي انا في ال urea cycle احتجت 4 High energy bond لكن دخلت بس 3 ATP و كمان محتاج (respiratory) CO_2 و 2 amino groups .. و ده هو ال requirement of urea cycle .

- طيب خد بالك كدا انت عارف ان في 20 amino acids بيدخلوا في تصنيع ال protein لكن لو لاحظت في ال urea cycle في 2 amino acids بس يعني مصادر الامونيا نصها جاي من ال deamination of amino acid و النص التاني كله يجي من ال amino acid اللي اسمه aspartate لوحده .. هل يعقل ؟؟ يقولك اصل ال fumarate اللي طلع من التفاعل بتاع ال Argininosuccinate lyase بيدخل في تفاعلات شبيهه بال krebs و يديني L-malate بال fumarase و بعدين يديني oxaloacetate بال malate dehydrogenase و بالتالي انا لو فاعلت ال oxaloacetate مع اي amino acid في وجود α-keto acid بمساعده انزيم اسمه AST إذاً ال amino group اللي جايه من ال aspartate جايه من اي amino acid تاني ، طيب جميل انت لو ركزت هتلاقي ان دائما و ابداً انا عندي citrulline بيعدي عندي من ال mitochondria لل cytosol و العكس بيحصل مع ال ornithine و بالتالي هتلاقي عندي فال mitochondrial membrane فيه ornithine-citrulline antiporter ..

- تعالي بقي ندخل علي ال regulation of urea cycle و إنت عارف ان CPS1 هو ال key enzyme اللي عندي و هو اللي بيحصله activation عن طريق ال (NAG (N-acetyl glutamate ، طيب و ده بيتصنع ازاي ؟؟ قالك و الله أنا بجيب الاول glutamate و اجيب ال acetyl-CoA و يطلع CoA-SH و يتكونلي NAG و الانزيم اللي صنعه اسمه N-acetyl

glutamate synthase و قالك دا انزيم بيحصله activation
بالarginine اللي بيكون موجود في ال meals ال rich in protein .



- يقولك لو عايز اعرف ال normal level بتاع ال urea كام في الدم قالك من 10-50 mg/dl وأي حد يستغرب من الرقم علشان ال wide range لكن دا سببه ال effect of diet ، طبعاً ال high protein take بيزود ال urea لكن اللي ممكن نستغربه ان ال starvation بردو بتزود ال urea .. طيب امتي ال urea تقل ؟! قالك لو ال protein free diet أو low protein intake طيب تعالي بقي لمقارنه مهمه جداً :-

	CPS1	CPS II
Site	Mitochondria	Cytosol
Pathway	Urea cycle	Pyrimidines synthesis
مصدر ال NH_3	Free ammonia	Glutamine
Activated by	N-acetyl glutamate	PRPP→Phosphoribosyl pyrophosphate

- ادخل بقي معايا علي ال disorders of urea cycle ، طيب احنا عرفنا ان وظيفه ال urea cycle انها تحول ال ammonia ل urea ، طيب لو حصل فيها defect اكيد ال ammonia هتزيد عندي ؛ عشان كدا سميت مجموعه

الامراض دي hyperammonemia و دي نوعين لإما hereditary hyperammonemia أو acquired hyperammonemia ..

يعني يكون عندي مشكله في ال liver فمش قادر يعمل وظايفه اللي من اهمها production of urea ..

- تعالي بقي هنبدأ بيها بما انها مش مهمه أوي ، اول حاجه لازم تعرف ان في نوعين من ال circulation ← portal & systemic ،، و تعرف ان ضغط ال systemic اعلي فدايما ال portal ميخططلش بيه لكن في اماكن في جسمي تقريبا 5 اماكن بيحصل فيها anastomosis ما بين ال 2 circulations ، فالك و الله لما يحصل تليُّف في الكبد و يحصل pressure علي ال portal circulation و بالتالي يحصل opening of the portosystemic anastomosis و ال portal blood يروح داخل علي ال systemic blood ،، المشلكه عندي في واحد من اهم مصادر الامونيا ، فاكر ال action of intestinal bacteria on amino acids اللي سمتها putrefaction و اللي كان بيطلع ammonia ، فالك في الوضع الطبيعي ال ammonia اللي طالعه تروح عن طريق ال portal circulation لل liver علشان تتحول ل urea و يحصلها excretion لكن في حاله التليف الammonia هنا هتدخل علي ال systemic circulation و متعديش علي ال Liver فيحصل عندي sever hyperammonemia ، الشخص دا يجي بيشتكي انه مدروخ و عنده مشكله في الكلام (slurring of speech) و عايز ينام و يشعر بالخمول (somnolence) و ممكن تؤدي بيه ال coma & death ..

- تعالي بقي للنوع الاهم ال hereditary hyperammonemia و دول 6 انواع يا سيدي ممكن 5 يكونوا خلل في ال enzymes نفسهم و السادس ممكن يكون في الtransporter نفسه ..

- تعالي ناخد واحد واحد و نبدأ ب CPS1 و قالك دا لو نقص يعمل hyperammonemia type 1 ، طيب تاني enzyme اللي هو ornithine transcarbamoylase ده لو نقص يعمل type 2 ..

تعالي بقي لل Argininosuccinate synthetase و زي أي انزيم لو حصل فيه خلل اللي قبله بيزيد و اللي بعده بيقل ؛ يعني ال citrulline هيزيد في الدم و ينزل في ال urine و يعمل مرض اسمه citrullinuria ، طيب لو حصل genetic defect عندي في الانزيم Argininosuccinate lyase يبقي الArgininosuccinate هيزيد في الدم و يعمل مرض اسمه Argininosuccinate academia ‹‹

خامس enzyme عندي Arginase لو حصل فيه defect يحصل مرض اسمه hyperarginemia ، طيب لو حصل defect في ال transporter نسمي المرض HHH syndrome و دول بييجوا MCQ بالهبل و خلي بالك ان اخطر نوعين هما ال type 1 و type2 علشان هما مرتبطين بزياده كبيره جدا فالامونيا فهي الاخطر ، لكن ال commonest عندي هو الtype2 و هو x-linked كمان ، و قالك كمان خد بالك ان كل ال defects بتكون مصاحبه ب elevated plasma level of glutamine و ده منطقي حيث ان تاني اهم طريقه لتخلص من الامونيا في حاله توقف ال urea cycle هي اني اصنع glutamine في محاوله للتخلص من الكميه الكبيره اللي عندي دي ،

- طيب جميل ... تعالي بقي نعرف اختصار ال HHH دا بيرمز لإيه ؟ بالظبط قالك كدا ده اختصار ل

Hyperammonemia,homocitrullinuria,hyperornithinemia

قالك دلوقتي ال transporter واقف و ال urea cycle مش شغاله و مش عارف احول ال ammonia ل urea فتزيد عندي و تعملي

hyperammonemia ، طيب ال transporter اللي كان بيخرج ال ornithine واقف فيحصل accumulation عندي جوا اللي هوا hyperornithinemia ، طيب كمان مش عارف ادخل carbamoyl phosphate فيزيد عندي بره و مش لاقي ornithine يشبك معاه فيشبك مع ال lysine بداله و اكون حاجه اسمها homocitrulline و ده زاد one carbon و يزيد عندي في ال urine و دا اسمه homocitrullinuria.

- طيب ايه اعراض هذه ال syndrome ؟ قالك زي اعراض ال hyperammonemia العاديه lethargy يكون حاسس بدوخه و ال failure to thrive يعني مش بيكبر و ممكن يحصل عنده coma و ممكن يوصل ل death .. السؤال بقي ليه بيحصل كل الاعراض دي ؟ أو السؤال بطريقه تانيه Explain why ammonia is toxic to the brain ؟

أولاً كدا لانها ك أمونيا can cross the blood brain barrier ، و خلي بالك ان ال normal blood ammonia اقل من 0.05 mg/dl يعني حاجه بسيطه أووي ..

ثانياً قالك لما الامونيا تزيد عندي تروح تشبك مع ال α-KG و تعمل glutamate و بكده بتقلل ال α-KG اللي هو احد اهم ال Intermediates فال krebs cycle و بالتالي يقل ال ATP production في جسمي مش بس كدا ، ده ممكن لو الامونيا مازالت زايده عندي تشبك مع ال glutamate و تحوله glutamine و كده يكون ال glutamate اشتغل علي انه amino group collector و بكده هيقل ال glutamate المهم في تصنيع ال neurotransmitter اللي هو ال GABA اللي هو inhibitory neurotransmitter و يحصل عندي convulsion و يدخل في coma و ممكن يؤدي إلي death ، طيب تعالي بقي نعالجه .. حاله زي دي نقوله قلل ال protein intake و أزود عنده ال synthetic arginine intake ،

طيب ليه ال arginine بالذات ؟ قالك عشان ده semi essential amino acid و الطريقه الوحيده عشان اصنعه في الجسم هي عن طريق ال urea cycle فلما يحصل defect يتحول عندي ل essential فلازم اخده في ال diet ، طيب هل في أدويه بتقلل ال ammonia ؟ قالك في دوا اسمه phenylbutyrate و ده بيتحول في الجسم ل phenylacetate اللي بيbind مع ال glutamine و يعملي phenylacetate glutamine و ده ينزل في ال urine ، و ممكن كمان أديله NA-benzoate و دي ماده حافظه تتحول في الجسم ل benzoic-CoA و دي ت bind مع ال glycine و تديني مركب ينزل برده في ال urine وفي كلا الطريقتين انا بحاول اخلص جسمي من ال glutamate قبل ما يستخدم في ال production بتاع ال ammonia و كمان انا بتخلص من ال glycine قبل ما يحصله deamination و يطلع ammonia و بطرده بره الجسم و بالتالي انا كده قللت production of ammonia ، و لكن لو لاحظت العلاج الاول (Phenylbutyrate) أكثر فاعليه علشان ال glutamine اللي بيشتغل عليه يحتوي علي 2 amino groups بينما ال glycine يحتوي علي one amino group ، لكن لو المريض acquired hyperammonemia بعمل enema كل 4 ساعات يعني حقنه شرجيه علشان ما يحصلش putrefaction فأي اكل في ال intestine عنده بفضيه علشان ميطلعش عنده amino acids تطلع ammonia و تتدهور الحاله اكتر و اكتر .

- طيب لو انت واقف في الاستقبال و دخل عليك واحد ب hepatic coma بتديله دوا سحر عباره عن L-ornithine-L-aspartate و ده بيتحط علي ال glucose او المحلول و كفيله انها تفوقه علي طول ، عارف ليه ؟ اصل انا وفرتله ال ornithine و ال aspartate اللي بيعملوا activation لل urea cycle فحول ال ammonia ل urea ..

- معني كدا إن أي خلل في ال liver يؤدي الي ان ال ammonia تزيد ،

و أي خلل في ال kidney يؤدي ان ال urea هي اللي تزيد عندي .